

24 FEB 2005

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年3月11日 (11.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/020433 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/12, A61K 31/4439, A61P  
1/04, 1/06, 1/18, 11/06, 13/12, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00,  
35/00, 37/02, 37/06, 37/08, 39/00, 43/00[JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山  
之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010769

(74) 代理人: 長井 省三, 外(NAGAI,Shozo et al.); 〒174-  
8612 東京都板橋区蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製  
薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年8月26日 (26.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-246341 2002年8月27日 (27.08.2002) JP(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,  
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内  
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL  
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋  
本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 窪田 浩一 (KUB-  
OTA, Hirokazu) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御  
幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 岩岡  
清 (IWAOKA, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県 高萩  
市 大字 赤浜字 松久保 1 6 0 - 2 山之内製薬株式会  
社内 Ibaraki (JP). 山口 聡 (YAMAGUCHI, Sou) [JP/JP]; 〒  
305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬  
株式会社内 Ibaraki (JP). 横田 正樹 (YOKOTA, Masaki)

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL CRYSTALS

(54) 発明の名称: 新規結晶

(57) Abstract: Crystals of 4,6-dimethyl-4'-[3,5-bis(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]nicotinamide having an excellent calcium release-dependent calcium channel inhibitory effect and an excellent IL-2 production inhibitory activity are obtained. It is found out that this compound occurs in two crystal polymorphisms both of which are appropriate as starting materials for producing medicinal compositions.

(57) 要約: カルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害作用及びIL-2産生抑制作用活性に優れる4, 6-ジメ  
チル-4'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶を得、当該  
化合物には2種の結晶多形が存在し、いずれの結晶も医薬組成物の製造原料として好適であることを見出した。

WO 2004/020433 A1

## 明 細 書

## 新規結晶

## 技術分野

本発明は、カルシウム放出依存性カルシウムチャンネル阻害剤として有用な 4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの新規結晶に関する。

## 背景技術

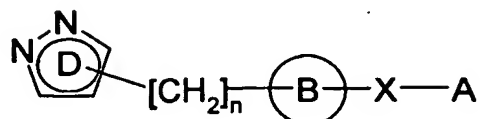
カルシウム放出依存性カルシウムチャンネル ( $\text{Ca}^{2+}$  release activated  $\text{Ca}^{2+}$  channel ; 以下 CRACC と略記する ; カルシウムストア依存性カルシウムチャンネル(store-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channel)とも呼ばれる) は、肥満細胞、リンパ球、アストロサイト (J. Biol. Chem., 270, p29-32 (1995)) 等、殆どすべての炎症性細胞に存在することが知られており、サイトカイン産生および脂質メディエーター遊離等に深く関与している事が報告されている (J. Immunol., 155, p285-96 (1995)及び Br. J. Pharmacol., 144, p598-601 (1995)) 。

また、CRACC は内皮細胞 (Am. J. Physiol., 269, C733-8 (1995)) 及び上皮細胞 (J. Biol. Chem., 270, p169-75 (1995)) にも存在することが知られている。内皮細胞がラジカル障害を受ける際に持続的カルシウム流入が関与している事が報告されており (Am. J. Physiol., 261, C889-896 (1991))、CRACC 阻害剤が内皮細胞の関与する組織障害に対する保護作用を有することが示唆されている。更に、カルシウム流入阻害が細胞増殖の抑制作用を有すること及びインターロイキン 2 (IL-2) の産生を抑制することも報告されており (Br. J. Pharmacol., 133, p861-8 (1994))、CRACC 阻害剤は悪性腫瘍等の増殖性あるいは進行性の疾患や、自己免疫疾患の予防・治療剤として有用であり、また移植時の拒絶反応の抑制剤としても有用である。

従って、CRACC 阻害剤は各種炎症性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、組織損傷、増殖性疾患等の予防又は治療に有用な薬剤となりうることが期待されている。

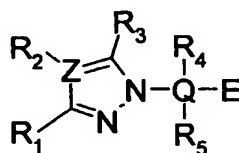
平滑筋細胞や神経細胞等の興奮性細胞の細胞内カルシウム調節に関与する膜電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$ チャンネル (以下 VOCC と略記する) と CRACC との阻害選択性が高く、

IL-2 産生阻害活性を有するピラゾール誘導体が報告されている（例えば、特許文献 1）。



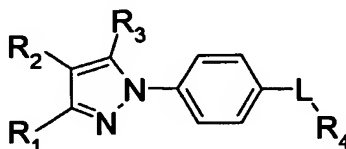
（式中、Dはハロゲン低級アルキル等で置換されていてもよいピラゾリル、nは0又は1、Bはフェニレン等、Xは-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-等、Aは1個以上の置換基を有していてもよい単環若しくは2乃至3環式縮合ヘテロアリアル等をそれぞれ示す。詳細は当該公報参照。）

また、IL-2 産生阻害活性を有し、自己免疫疾患治療剤として有用な他のピラゾール誘導体も報告されており（例えば、特許文献 2 及び 3）、特許文献 2 には次の化合物が開示されている。



（式中、R<sub>1</sub> 及び R<sub>3</sub> は 1～15 個の炭素のペルフルオロアルキル等、Z は窒素又は炭素、Q はアリアル等、E は、-L<sub>3</sub>-B 等を示す。詳細は当該公報参照。）

また、特許文献 3 には次の化合物が開示されている。



（式中、R<sub>1</sub> 及び R<sub>3</sub> は CF<sub>3</sub> 等、L は、-NHC(O)-等をそれぞれ示す。詳細は当該公報参照。）

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドは、特許文献 1 乃至 3 のクレームには含まれるものの、具体的開示のない新規化合物である。

特許文献 1

国際公開第 99/19303 号パンフレット

特許文献 2

国際公開第 99/51580 号パンフレット

## 特許文献 3

## 国際公開第 99/62885 号パンフレット

化合物を医薬品として使用する場合、一般に、その安定性の点から結晶が好ましく、またその取り扱いや品質の安定のためには結晶多形の制御が必要となる場合がある。

## 発明の開示

本発明者等は、CRACC を選択的に阻害し、各種炎症性疾患、アレルギー性疾患の予防・治療に有用な新規な医薬を提供することを目的として研究を行ったところ、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドを結晶として得、意外にも当該化合物の結晶には 2 種の多形が存在し、更に、いずれの多形結晶も医薬組成物の製造原料として好適であることを見出した。

即ち、本発明は、医薬組成物の製造原料として有用な 4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの多形結晶に関する。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶に関する。本発明の結晶は、医薬の製造原料として使用可能な程度に安定な結晶であればよく、特に下記物性値を有する  $\alpha$  型又は  $\beta$  型の結晶が好ましい。各結晶はそれぞれ下記の粉末 X 線回折スペクトル[ $2\theta$  (°)]で特徴付けられる。尚、粉末 X 線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

$\alpha$  型 : 5.94, 9.94, 15.64, 15.88, 18.48, 20.04 及び 20.76。

$\beta$  型 : 10.60, 12.90 及び 17.24。

また、DSC 分析で、 $\alpha$  型結晶は約 196°C (onset : ピークの立ち上がり温度) に熱吸収ピークを有する。 $\beta$  型結晶は 172~174°C 付近に相転位に伴う微小なピークを有し、更に約 196°C (onset) に熱吸収ピークを有する。即ち、 $\alpha$  型及び  $\beta$  型結晶いずれも 195~198°C (onset) に熱吸収ピークを有する。

$\alpha$  型及び  $\beta$  型いずれの結晶も 5~60°C で少なくとも 3 ヶ月間は安定であり、再結晶による高純度化が可能であることから、医薬の製造原料として使用可能であり、特に固形製剤の原料として好適である。

例えば、40°C、遮光下における安定性試験の結果を表 1 に示す。

表1 40℃における安定性試験

	1ヶ月	3ヶ月
$\alpha$ 型結晶	100.7%	99.2%
$\beta$ 型結晶	99.7%	100.7%

(値は、HPLC から得られたピーク面積をもとに内部標準法によって求めた定量値を示す。)

$\alpha$ 型結晶は、トルエン中再結晶を行うことにより得ることができる。また、 $\alpha$ 型結晶は、 $\beta$ 型結晶を2-プロパノールと水との混合溶媒中、懸濁下、室温～加熱下、好ましくは30～60℃、より好ましくは40～50℃で加温下に数時間～数日間攪拌することによっても得ることができる。即ち、 $\alpha$ 型結晶は、その懸濁下での安定性から、大スケールでの製造に適した結晶形である。

$\beta$ 型結晶は、2-プロパノール溶液に、攪拌下、水（好ましくは2-プロパノールと等量）を加えて結晶を析出させることにより得ることができる。即ち、 $\beta$ 型結晶は、トルエン等よりも毒性の低い溶媒のみを用いて直接的に製造できる点で優れている。

$\alpha$ 型結晶及び $\beta$ 型結晶いずれも、再結晶を行う際、別途得られた所望の結晶を種結晶として使用するのが好ましい。

なお、2-プロパノールと水との混合溶媒（例えば4：3の混合比）を用い、加熱溶解後、放冷して結晶を析出させることにより、DSC分析で $\alpha$ 型結晶と同じ熱吸収ピークを有し、粉末X線回折においても $2\theta = 19.24^\circ$ のピーク以外は $\alpha$ 型結晶と同じ回折パターンを示す結晶が得られることがある。当該結晶は室温下で安定であり、そのDSC分析や粉末X線回折の結果から、当該結晶も本発明の $\alpha$ 型結晶に含まれる。

また、本発明は、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶と製薬学的に許容される担体とを含有する固形医薬組成物にも関する。

#### 産業上の利用可能性

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドはCRACC阻害作用、VOCCとの阻害選択性及びIL-2産生抑制作用に優れている。更に、TNCB誘発接触性過敏症(TNCB-induced Contact Hypersensitivity)に対する抑制効果、マウスコラーゲン関節炎モデルに対する関節炎抑制作用、好酸球浸潤抑制作用

(Antigen-induced airway eosinophilia (rat)) 等の特許文献 1 に記載の試験においても良好な活性を示した。従って、当該化合物を含有する医薬は、CRACC や IL-2 の関与するアレルギー性、炎症性若しくは自己免疫疾患の予防又は治療剤として有用である。ここで、アレルギー性、炎症性若しくは自己免疫疾患としては、気管支喘息、乾癬、アトピー性皮膚炎を含むアトピー性疾患、クローン病を含む炎症性大腸疾患、消化性潰瘍、腎炎、肝炎、膵炎、膠原病、関節リウマチ、変形性関節炎、移植時の拒絶反応等が包含される。上記疾患への有用性は、特許文献 1 に記載の CRACC 阻害作用及び IL-2 産生抑制作用等の *in vitro* の試験、更に気管支喘息の代表的疾患モデルである抗原誘発気道内好酸球浸潤モデル、マウスコラーゲン関節炎モデル等を用いた各種試験により確認できる。4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドは、特許文献 1 に記載の方法により製造できる。

本発明の 4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶を有効成分として含有する固形医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。特に、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶を製造原料とする経口投与用の錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等、及び非経口投与用の吸入剤、経鼻剤等は安定な固形製剤として有利である。

経口投与のための固形製剤においては、本発明化合物が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エ

タノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、乳糖や澱粉のような賦形剤や、更に、pH 調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は複数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な噴霧剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人 1 日当たり 0.001 mg/kg 乃至 10 mg/kg 程度であり、これを 1 回で、あるいは 2～4 回に分けて投与する。また、吸入の場合は、通常、成人 1 回当たり 0.0001 mg/kg 乃至 1 mg/kg の範囲で 1 日に 1 回乃至複数回投与する。

#### 図面の簡単な説明

図 1 4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの  $\alpha$  型結晶の粉末 X 線回折図。

図2 4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの $\alpha$ 型結晶の熱分析図。

図3 4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの $\beta$ 型結晶の粉末X線回折図。

図4 4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの $\beta$ 型結晶の熱分析図。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

粉末X線回折の測定は、定法に従い粉碎した試料と MAC Science 社製 MXP18TAHF22 を用い、対陰極：銅、管電流：350 mA、管電圧：45 kV、サンプリング間隔：0.020°、走査速度：3.0°/min、波長：1.54056 Å、走査範囲（2 $\theta$ ）：5～40° の条件で行った。

示差走査熱量（DSC）及び熱質量（TG）の測定は、TA Instruments 社製 DSC2910 及び Hi-Res TGA 2950 を用い、試料量：約 5 mg、試料容器：アルミニウムパン（開放、DSC 用）及び白金パン（開放、TG 用）、加熱速度：10°C/min、測定温度範囲：室温～250°C、雰囲気ガス：乾燥窒素、雰囲気ガス流量：50 ml/min の条件で行った。

#### 実施例 1

4,6-ジメチルニコチン酸（15.1 g）及びジクロロメタン（150 ml）の混合物に、氷冷下でオキサリルクロリド（8.7 ml）を加え、15～20°Cで1時間攪拌した。反応液に、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]アニリン（23.59 g）及びジクロロメタン（300 ml）の混合物を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に20%炭酸カリウム水溶液（約 200 ml）を加え、有機層を分離した後、水層をジクロロメタン（約 50 ml）で抽出した。有機層と抽出液を合わせた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をエタノールと水（2：1）の混合溶媒（270 ml）から再結晶して、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリド（26.70 g）を青白色固体として得た。

FAB-MS(Pos.) : m/z 429[(M+H)<sup>+</sup>] ; NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.41 (3H, s), 2.49 (3H, s), 7.24 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.8Hz), 7.79 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 8.58 (1H, s), 10.72 (1H, s)。



### 実施例 2 ( $\alpha$ 型結晶の製造)

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリド (8.0 g) とトルエン (160 ml) の混合物を、溶液が沸騰するまで加熱した後、室温まで放冷しながら攪拌子にて終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、トルエン (10 ml) で洗浄した後、60℃で終夜減圧乾燥して、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの $\alpha$ 型結晶 (6.52 g) を白色固体として得た。

### 実施例 3 ( $\beta$ 型結晶の製造)

4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリド (8.0 g) に 2-プロパノール (120 ml) を加え、溶液が沸騰するまで加熱して溶解させた後、室温まで放冷した。その際、結晶の析出は観察されなかった。攪拌翼にて攪拌しながら、溶液に水 (120 ml) を加え、そのまま室温で1時間30分攪拌した。析出した結晶を濾取し、2-プロパノールと水 (1 : 1) の混合溶媒 (約 50 ml) で洗浄した後、60℃で1日間減圧乾燥して、4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの $\beta$ 型結晶 (7.32 g) を白色固体として得た。

本発明の 4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶、特に $\alpha$ 型及び $\beta$ 型結晶は、安定性に優れ、医薬品の製造原料として有用である。

## 請 求 の 範 囲

1. 4,6-ジメチル-4'-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアニリドの結晶。
2. 粉末 X 線回折で  $2\theta$  (°) 5.94, 9.94, 15.64, 15.88, 18.48, 20.04 及び 20.76 のピークを有する請求項 1 記載の結晶。
3. 粉末 X 線回折で  $2\theta$  (°) 10.60, 12.90 及び 17.24 のピークを有する請求項 1 記載の結晶。
4. DSC 分析で 195～198℃(onset)に熱吸収ピークを有する請求項 1 記載の結晶。
5. DSC 分析で 195～198℃(onset)に熱吸収ピークを有する請求項 2 記載の結晶。
6. DSC 分析で 195～198℃(onset)に熱吸収ピークを有する請求項 3 記載の結晶。
7. 請求項 1 記載の結晶と製薬学的に許容される担体とを含有する固形医薬組成物。

図 1

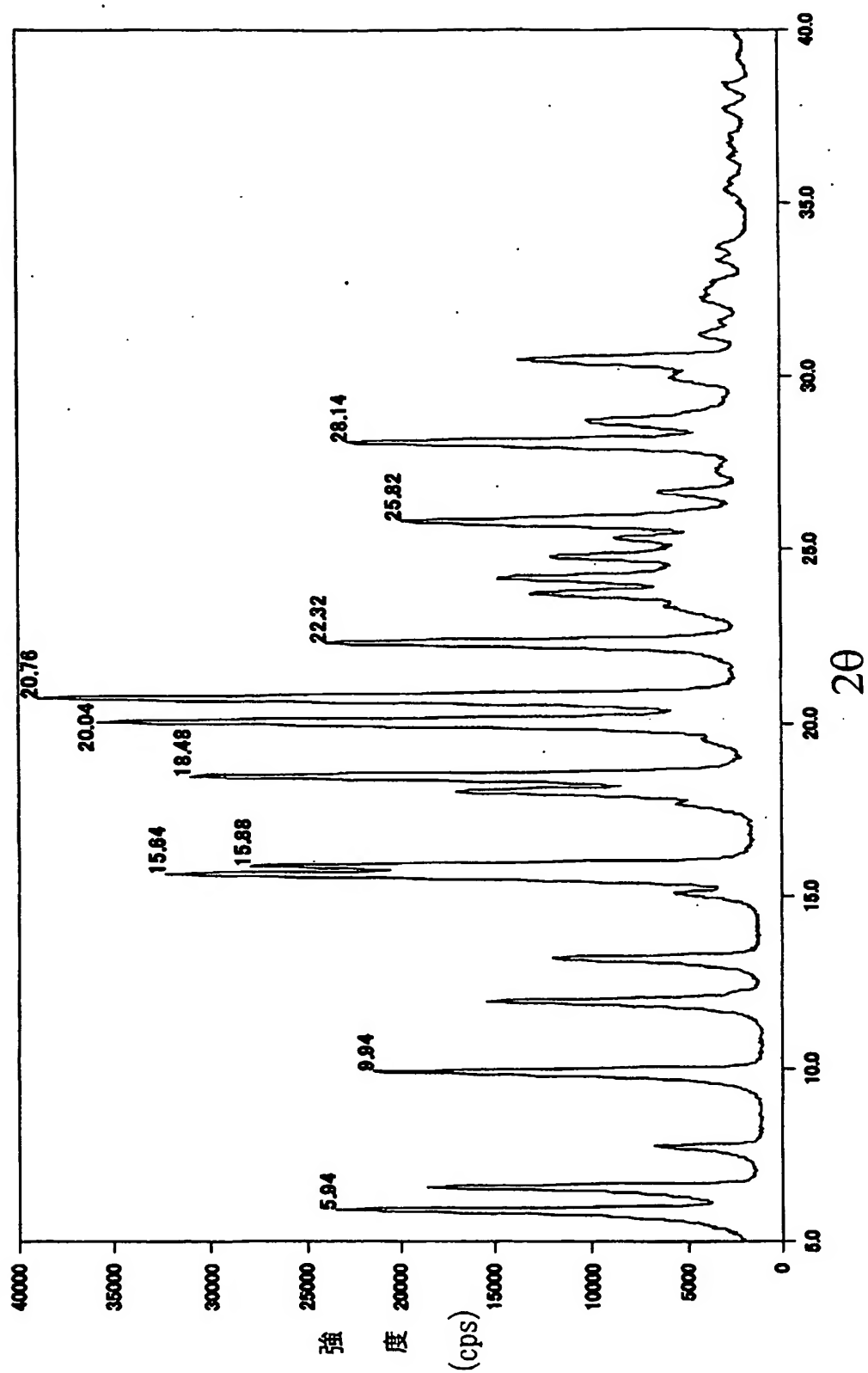


図 2

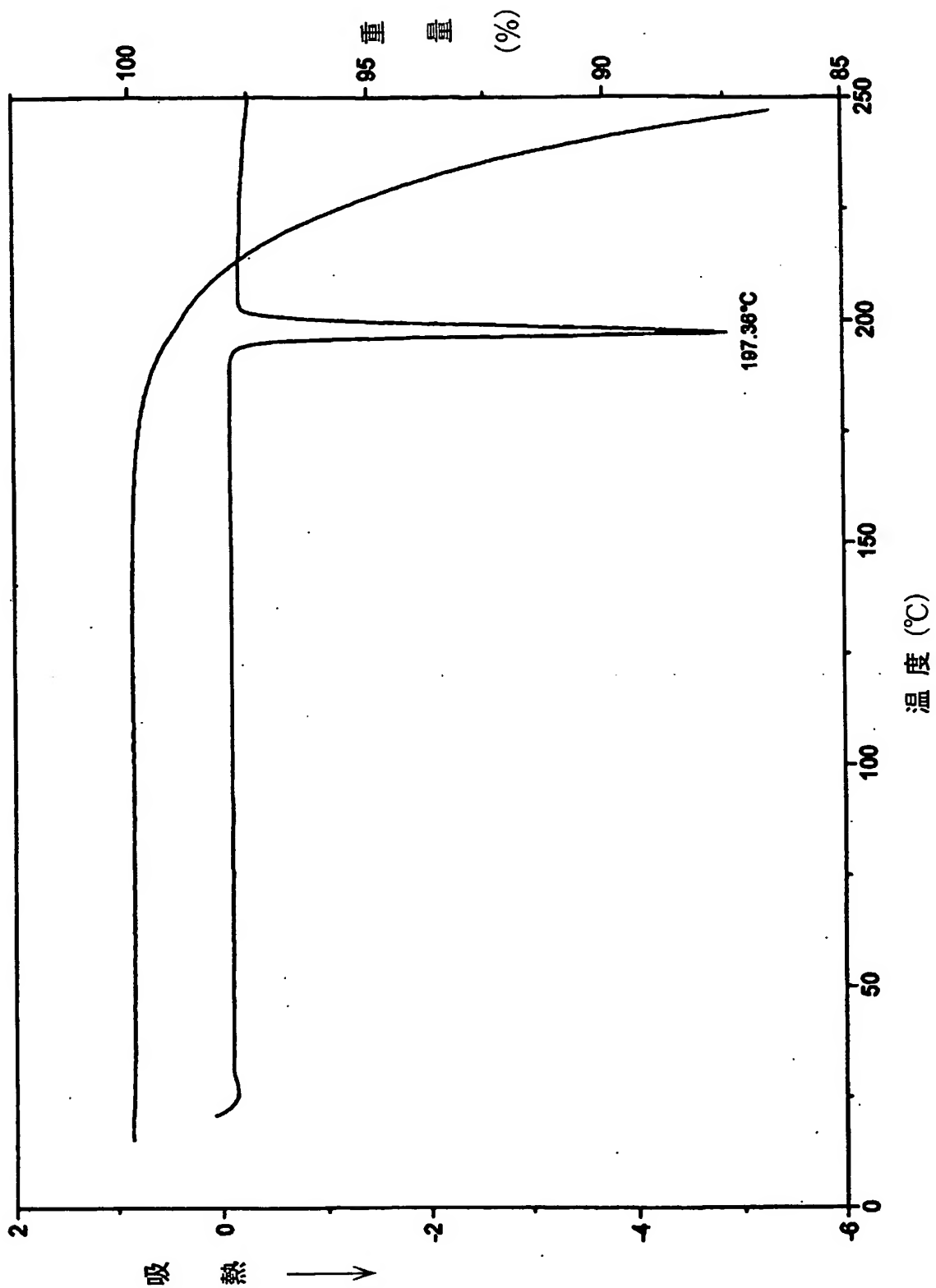


図 3

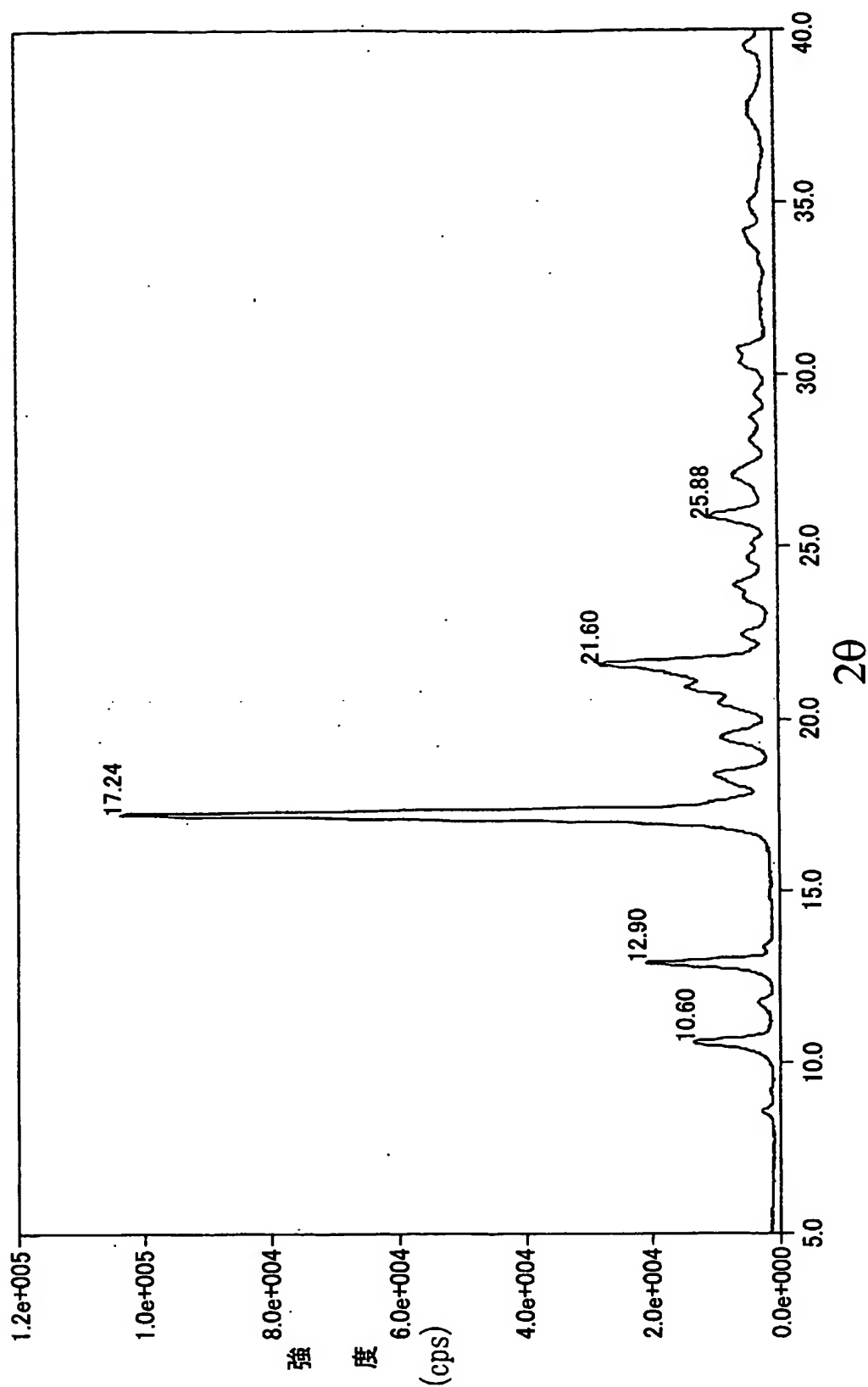
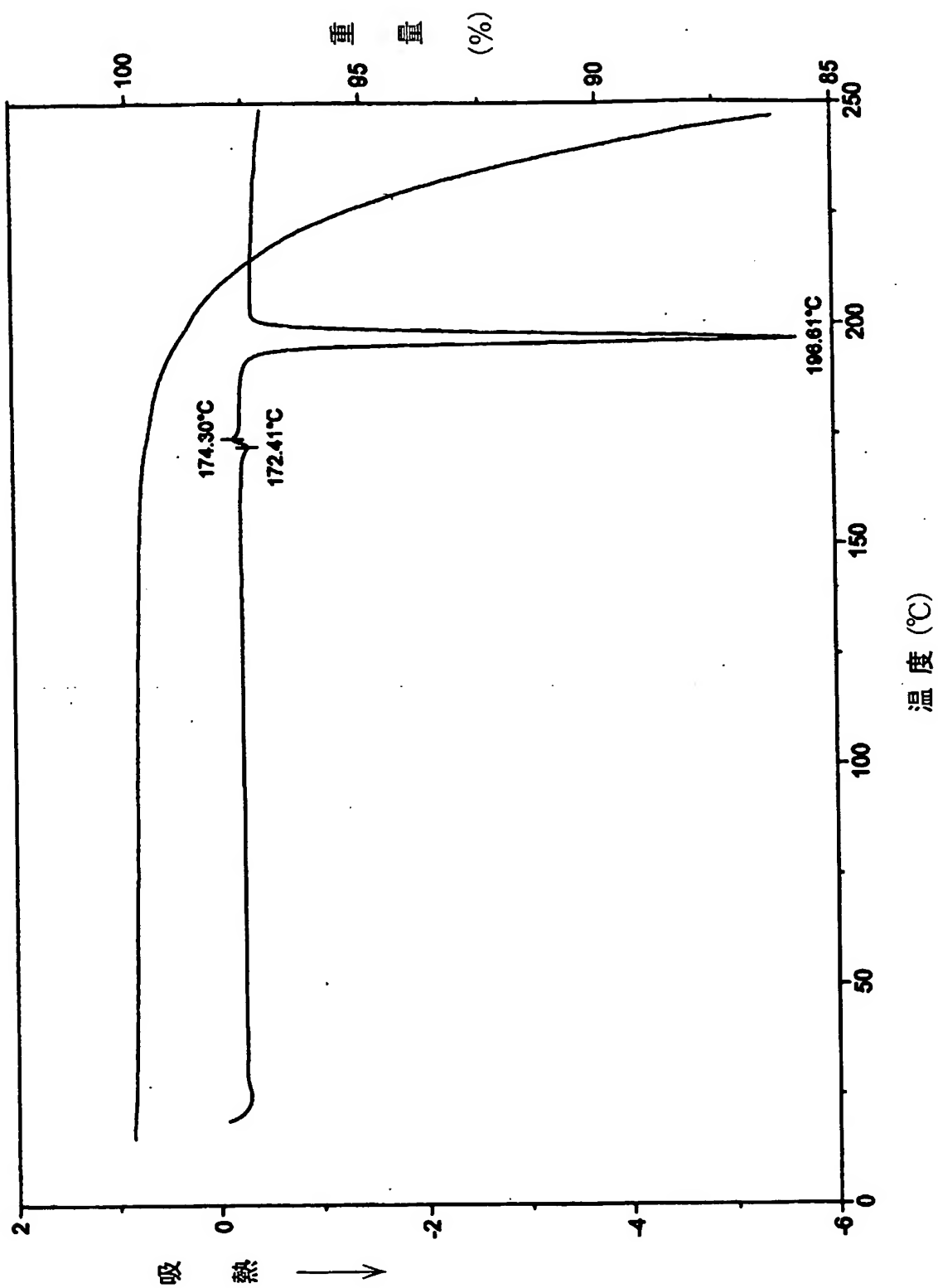


図 4



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10769

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04, 1/06, 1/18, 11/06,  
13/12, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 35/00, 37/02, 37/06,  
37/08, 39/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04, 1/06, 1/18, 11/06,  
13/12, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 35/00, 37/02, 37/06,  
37/08, 39/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2003	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1024138 A1 (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 August, 2000 (02.08.00), Claim 19; Par. No. [0026]; example 36 & WO 99/19303 A1 & AU 9887139 A & AU 9894593 A & CN 1218046 A & JP 11-240832 A & KR 99037018 A & BR 9803883 A & NO 200001907 A & US 2001/0011090 A1 & RU 2185381 C2	1-7
X	JP 2000-256358 A. (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD.), 19 September, 2000 (19.09.00), Par. Nos. [0009], [0010], [0012], [0032]; examples 6, 28, 112 (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 October, 2003 (16.10.03)

Date of mailing of the international search report  
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04, 1/06, 1/18,  
11/06, 13/12, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 35/00,  
37/02, 37/06, 37/08, 39/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04, 1/06, 1/18,  
11/06, 13/12, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 35/00,  
37/02, 37/06, 37/08, 39/00, 43/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
日本国公開実用新案公報 1971-2003年  
日本国実用新案登録公報 1996-2003年  
日本国登録実用新案公報 1994-2003年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 1024138 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 2000.08.02 Claim19, 【0026】段落, Ex36等参照 & WO 99/19303 A1 & AU 9887139 A & AU 9894593 A & CN 1218046 A & JP 11-240832 A & KR 99037018 A & BR 9803883 A & NO 200001907 A & US 2001/0011090 A1 & RU 2185381 C2	1-7
X	JP 2000-256358 A (山之内製薬株式会社) 2000.09.19 【0009】、【0010】、【0012】、【0032】段落、実施例6, 28, 112等 参照 (ファミリーなし)	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.10.03

国際調査報告の発送日

28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452